

Kolestasis pada Penderita Leptospirosis

Dicky L. Tahapary,¹ Ilham Achmadi²

¹ Program Pendidikan Dokter Spesialis Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia

² Departemen Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, Jakarta

Abstrak

Menentukan penyebab kolestasis merupakan tantangan tersendiri, namun hal itu perlu mendapatkan perhatian khusus karena akan menentukan langkah selanjutnya. Leptospirosis, yang dapat bermanifestasi sebagai kolestasis, mempunyai gambaran klinis yang sangat bervariasi sehingga penegakkan diagnosis seringkali sulit. Pada makalah ini dilaporkan kasus laki-laki, usia 50 tahun dengan nyeri perut kanan atas dan kolestasis disertai gangguan fungsi ginjal, pneumonia dan gambaran EKG abnormal. Pemeriksaan serologi leptospira menunjukkan hasil IgM positif. Perlu dipertimbangkan pemeriksaan screening leptospirosis pada pasien dengan kolestasis terutama pasien dengan risiko tinggi terinfeksi leptospira.

Kata kunci: kolestasis, leptospirosis, diagnosis, serologi

Cholestasis in Leptospirosis Patient

Abstract

Discovering the etiology of cholestasis is challenging, but it requires particular reconsideration, because it will determine our next steps. While leptospirosis may cause cholestasis, leptospirosis has diverse clinical spectrum so that it is often difficult to establish the diagnosis. We reported a fifty-year-old man with right upper quadrant abdominal pain and cholestasis. In addition, we also found distorted renal function, pneumonia, and ECG abnormalities. The patient underwent serologic test for leptospiral infection and the IgM was positive. These findings showed the necessity for considering leptospirosis screening in patients with cholestasis especially those in higher risk group.

Keywords: cholestasis, leptospirosis, diagnosis, serology

Pendahuluan

Kolestasis adalah sumbatan dalam aliran empedu. Aliran empedu dapat terganggu di tingkat apa saja, mulai dari sel hati (kanalikulus) sampai ampula vateri, sehingga perlu dibedakan kolestasis intrahepatik dan ekstrahepatik. Untuk membedakan keduanya sangatlah penting karena akan menentukan langkah selanjutnya.¹

Manifestasi kolestasis biasanya berupa ikterus dan leptospirosis merupakan salah satu penyakit yang dapat menyebabkan ikterus. Ikterus dijumpai pada 5-10% penderita leptospirosis,² namun leptospirosis seringkali luput didiagnosis karena gejala klinis yang tidak spesifik^{2,3} dan sulit memastikan diagnosis tanpa konfirmasi laboratorium.³

Pada laporan kasus ini, disajikan kasus kolestasis dengan data klinis lain yang mengarah kepada infeksi leptospira.

Ilustrasi Kasus

Seorang laki-laki, 50 tahun, datang ke Instalasi Gawat Darurat (IGD) RSCM dengan keluhan nyeri perut kanan atas yang makin memberat sejak empat hari sebelum masuk rumah sakit (SMRS). Nyeri perih seperti ditusuk-tusuk sudah dirasakan sejak empat minggu SMRS. Nyeri hilang timbul tetapi tidak pernah hilang sama sekali, tidak menjalar, tetapi kadang sampai ke daerah punggung. Nyeri makin terasa jika menarik napas dalam. Pasien juga mengeluh mual dan muntah disertai demam yang hilang timbul. Pasien menyangkal adanya nyeri otot dan rasa silau yang berlebih. Frekuensi buang air kecil menurun dan warnanya berubah menjadi seperti teh. Mata kemudian terlihat kuning yang semakin hari semakin bertambah kuning; kemudian kulit juga terlihat menguning disertai rasa gatal. Pasien menyangkal adanya tinja dempul. Pasien mengeluh adanya batuk kering, mempunyai riwayat tekanan darah tinggi dan kebiasaan merokok. Pasien bekerja sebagai buruh yang sering membersihkan sampah dan selokan.

Pada pemeriksaan fisik didapatkan kesadaran kompos mentis, tampak sakit sedang, gizi cukup. Tekanan darah 140/90 mmHg, frekuensi nadi 88 kali per menit, frekuensi pernapasan 20 kali per menit dan suhu 38,5°C. Sklera dan kulit ikterik. Pada pemeriksaan paru ditemukan ronki basah kasar, pemeriksaan abdomen terdapat nyeri tekan hipokondrium kanan dan epigastrium serta terdapat tanda murphy.

Pada pemeriksaan laboratorium di IGD didapatkan anemia mikrositik hipokrom, leukositosis,

kreatinin meningkat, hiperbilirubinemia (bilirubin total 10,5 mg/dL, direk 5,4 mg/dL, indirek 5,1 mg/dL), dan bilirubinuria. Enzim aminotransferase, gula darah sewaktu, protein, albumin dan globulin dalam batas normal. Dari foto rontgen toraks didapatkan infiltrat minimal di kedua lapang paru. Pemeriksaan EKG didapatkan gambaran RSR' di V1 dan V2 dengan kompleks QRS >0.12s, S wave yang lebar di *lead* I, ST depresi dan T *inverted* di V1V2V3 yang sesuai untuk *right bundle branch block* (RBBB).

Dari data-data tersebut, disusun daftar masalah awal berupa nyeri perut kanan atas e.c. kolesistitis akut, ikterus obstruktif, gangguan fungsi ginjal, pneumonia, hipertensi grade 1, RBBB dan anemia mikrositik hipokrom. Pasien diberikan terapi infus NaCl 0,9% 500 cc/8 jam, analgesik berupa tramadol intravena 3x50 mg, anti-emetik metoclopramid intravena 3x1 ampul, antibiotik cefotaksim intravena 3x1 g, kolestiramin dan anjuran banyak minum. Pasien dianjurkan untuk dirawat inap.

Terapi di ruangan melanjutkan apa yang sudah diberikan di IGD dan pasien direncanakan untuk menjalani pemeriksaan USG abdomen, IgM anti HAV, HBsAg, anti HCV, tes Gamma GT, fosfatase alkali, IgM anti leptospira, amilase lipase, ureum kreatinin serial, urin lengkap ulang, *creatinine clearance test*/CCT, protein kuantitatif, *serum iron* (SI), dan *total iron binding capacity* (TIBC). Pemeriksaan tersebut tidak dapat segera dilaksanakan karena masalah biaya dan masih mengurus kelengkapan surat keterangan GAKIN (keluarga miskin). Pada hari keempat perawatan sebagian dari pemeriksaan itu dapat dilakukan. Hasil pemeriksaan USG menunjukkan pelebaran sistem bilier intrahepatik. Pada pemeriksaan laboratorium didapatkan *marker* untuk hepatitis B dan C negatif, namun IgM leptospirosis positif. Hasil pemeriksaan lain menunjukkan peningkatan enzim fosfatase alkali (568 U/L) dengan enzim Gamma GT, amilase dan lipase dalam batas normal.

Setelah empat hari perawatan, pasien sedikit membaik secara klinis, demam hilang dan batuk mulai berkurang namun nyeri masih dirasakan mengganggu. Diberikan tambahan terapi metronidazol oral 3x500 mg. Pada hari ketujuh perawatan pasien tidak batuk lagi dan leukosit normal (6.600 /uL). Fungsi ginjal membaik dilihat dari indikator ureum dan kreatinin yang normal. Meskipun demikian didapatkan kadar bilirubin meningkat (bilirubin total 14 mg/dL, direk 9,6 mg/dL, indirek 4,4 mg/dL) yang menunjukkan proses kolestasis belum teratasi.

Pasien sebenarnya juga direncanakan untuk menjalani pemeriksaan CT scan abdomen untuk mencari penyebab kolestasis namun tidak dapat dilakukan karena keterbatasan dana. Pada perawatan hari kesepuluh pasien mengajukan diri untuk pulang paksa karena masalah dana. Saat pulang pasien masih ikterus dan masih mengeluh nyeri perut kanan atas.

Pembahasan

Masalah utama pada pasien ini adalah nyeri perut kanan atas dan ikterus obstruktif. Dua hal tersebut dipikirkan sebagai manifestasi klinis gangguan pada sistem bilier. Gambaran klinis nyeri mengarah kepada kolik bilier.⁴ Dengan durasi nyeri yang lama (>12 jam) disertai demam dan leukositosis, kemungkinan penyebab nyeri bukan hanya sumbatan, melainkan proses peradangan pada sistem bilier.⁴ Adanya trias nyeri akut abdomen kanan atas, demam dan leukositosis sangat mengarahkan ke diagnosis kolesistitis akut.^{5,6} Apalagi pada kasus ini ditemukan mual, muntah, nyeri saat menarik napas dalam dan tanda murphy positif.^{5,6}

Pada pasien ini terdapat sklera dan kulit yang ikterik yang mungkin merupakan kolestasis. Kolestasis adalah sumbatan dalam aliran empedu dan istilah itu lebih disukai dibandingkan istilah ikterus obstruktif karena obstruksi yang bersifat mekanis tidak perlu selalu ada.¹ Aliran empedu dapat terganggu di tingkat apa saja, mulai dari sel hati (kanalikulus) sampai ampulla Vateri,¹ sehingga untuk kepentingan klinis perlu dibedakan antara kolestasis intrahepatik dan ekstrahepatik.¹

Pada pasien ini ditemukan ikterus dan kadar bilirubin dalam darah yang cukup tinggi sehingga perlu dipertimbangkan kemungkinan sumbatan di saluran ekstrahepatik.⁶ Faktor lain yang menunjang adalah nyeri bilier,¹ pruritus, peningkatan fosfatase alkali,^{1,7} dan enzim aminotransferase yang normal.¹ Meskipun demikian amilase serum yang kadang ditemukan meningkat pada sumbatan ekstrahepatik tidak ditemukan pada pasien ini.

Nilai bilirubin yang cukup tinggi menunjukkan sumbatan yang bermakna, walaupun tidak ditemukan tinja dempul yang menunjukkan bahwa jika ada sumbatan, sumbatan itu hanya bersifat parsial.¹ Kolestasis pada pasien ini mungkin bukan disebabkan oleh keadaan yang kronis karena ditemukan kadar albumin yang masih normal.⁷

Diagnosis kerja pada pasien ini adalah kolesistitis akut, namun perlu dipikirkan kemungkinan diagnosis banding lainnya, karena

pada kolesistitis akut, ikterus hanya dijumpai pada 20% kasus dan umumnya derajat ringan (bilirubin <4.0 mg/dL),⁶ sedangkan pada pasien ini kadar bilirubin cukup tinggi (10 mg/dL). Dapat dipikirkan kolangitis sebagai diagnosis banding mengingat adanya trias charcoat, yaitu nyeri abdomen kanan atas, demam dan ikterus.⁸ Trias charcoat ditemukan pada 50-70% pasien dengan kolangitis dan demam ditemukan pada 90% kasus, sementara nyeri abdomen dan ikterus ditemukan pada 70% dan 60% kasus.⁸

Pada pasien ini juga dipikirkan diagnosis banding lain berupa leptospirosis. Diagnosis leptospirosis perlu dipikirkan mengingat pekerjaan pasien sebagai buruh yang sering berinteraksi dengan sampah dan selokan sehingga merupakan faktor risiko untuk mendapat infeksi leptospirosis.⁸

Leptospirosis merupakan penyakit infeksi yang disebabkan oleh leptospira yang mempunyai spektrum manifestasi klinis yang sangat bervariasi/luas.⁹ Leptospirosis seringkali luput didiagnosis karena gejala klinis tidak spesifik dan diagnosis sulit dipastikan tanpa konfirmasi laboratorium.^{9,10} Diagnosis pasti ditegakkan berdasarkan ditemukannya leptospira dalam darah atau urin atau ditemukannya hasil serologi positif.¹⁰

Gejala klinis leptospirosis sebagian besar ringan atau asimtomatik. Ikterus ditemukan pada 5-10% kasus.³ Gejala leptospirosis yang sering ditemukan meliputi demam, mengigil, nyeri kepala, meningismus, anoreksia, mialgia, *conjunctival suffusion*, mual, muntah, nyeri abdomen, hepatomegali, ruam kulit, fotofobia. Gejala yang jarang meliputi pneumonitis, hemoptoe, delirium, pendarahan, diare, edema, splenomegali, artralgia, gagal ginjal, neuritis, pankreatitis, parotitis, epidemioitis, hematemesis, asites, miokarditis.¹⁰ Pada pasien ini gejala yang berkaitan dengan leptospirosis adalah ikterus, demam, mual, muntah, nyeri abdomen, pneumonia, gangguan fungsi ginjal dan gangguan jantung.

Ikterus pada leptospirosis seringkali bukan disebabkan oleh nekrosis hati yang luas melainkan kolestasis intrahepatik³ biasanya ditandai dengan bilirubin direk meningkat tanpa peningkatan transaminase.^{3,10} Hal tersebut sesuai dengan temuan pada pasien ini. Faktor lain yang perlu diperhatikan adalah leptospirosis dapat mengakibatkan komplikasi berupa kolesistitis akut akalkulus, namun jarang dijumpai³ walaupun pada pasien ini hal tersebut belum dapat disingkirkan.

Pada pasien ini juga dipikirkan gangguan fungsi ginjal karena penurunan frekuensi buang air kecil

dan terdapat peningkatan kreatinin dalam darah. Leptospirosis cukup sering (16-40%) disertai gagal ginjal akut (GGA).³ Gangguan fungsi ginjal pada leptospirosis dapat ditandai dengan peningkatan ureum¹⁰ dan kreatinin.^{3,10} Pada pasien dengan GGA perlu dibedakan apakah prerenal atau karena renal.³ GGA prerenal akan ber-respons baik terhadap rehidrasi.³ Pada leptospirosis, hipovolemia dan penurunan perfusi ginjal memberikan kontribusi penting pada gangguan fungsi ginjal.⁹ Meskipun demikian, serum amilase yang kadang meningkat berkaitan dengan GGA,⁹ pada pasien ini normal. Hal yang perlu diperhatikan adalah pada pasien dengan GGA, oligouria merupakan prediktor kuat untuk kematian.⁹

Keterlibatan paru kadang merupakan manifestasi utama dari beberapa kelompok kasus leptospirosis.³ Tingkat keparahan paru tidak terkait dengan ikterus. Pasien dapat datang dengan spektrum gejala yang sangat bervariasi, mulai dari batuk, sesak napas dan hemoptisis sampai gagal napas.³ Pada pasien ini terdapat gejala keterlibatan paru berupa batuk, ronkhi basah pada auskultasi paru dan infiltrat di rontgen toraks. Insidens keterlibatan sistem respiratorik bervariasi. Pada sebuah seri kasus anikterik di China, lebih dari setengah mengalami keterlibatan paru, sedangkan 67% terdapat perubahan gambaran radiologis. Sementara itu di Korea, 67% pasien mengalami gejala respiratorik dan 64% terdapat abnormalitas gambaran radiologis. Pada seri kasus ikterik di Brazil, hanya 17% terdapat keterlibatan paru dan 33% terdapat abnormalitas gambaran radiologis. Pada seri kasus yang cukup besar di China ditemukan ronkhi basah pada 17% kasus.³ Merokok dilaporkan sebagai faktor risiko untuk terdapatnya gejala paru.³ Riwayat merokok ditemukan pada pasien ini.

Keterlibatan jantung pada leptospirosis sering dijumpai namun seringkali kurang mendapatkan perhatian. Bukti klinis keterlibatan miokardium termasuk gelombang T yang abnormal ditemukan pada 10% kasus ikterik di Louisiana.³ Sementara di China, India, Sri Lanka dan Filipina abnormalitas tersebut ditemukan pada lebih dari 40% kasus baik ikterik maupun non-ikterik. Meskipun demikian sebuah studi prospektif di Malaysia menunjukkan bahwa perubahan gambaran EKG tidak spesifik.³ Pada pasien ini ditemukan gambaran EKG berupa RSR' di V1 dan V2 dengan kompleks QRS >0.12s, S wave yang lebar di *lead* I, ST depresi dan T *inverted* di V1V2V3 yang sesuai untuk RBBB. Gambaran abnormalitas gelombang T yang sering ditemukan

pada leptospirosis.³ Secara keseluruhan gambaran EKG pasien ini merupakan gambaran RBBB, suatu kelainan yang jarang dijumpai akibat leptospirosis.³ RBBB dapat disebabkan oleh kelainan jantung lain bahkan pada keadaan normal sekalipun.

Pada pasien ini, riwayat pekerjaan dengan risiko tinggi untuk infeksi leptospira dan adanya ikterus, demam, mual, muntah, disertai keterlibatan paru, ginjal dan jantung, maka perlu dipikirkan leptospirosis.

Penggunaan USG abdomen sebagai alat diagnostik tambahan pada pasien ini dirasa tepat, karena sesuai dengan panduan *American College of Radiology* (ACR). Pada keadaan klinis nyeri abdomen kanan atas disertai demam, leukositosis dan tanda murphy positif maka USG abdomen sangat dianjurkan (*appropriateness rating* 8 dibandingkan CT scan 4).¹¹ Dari USG hanya ditemukan pelebaran saluran bilier intrahepatik dan tidak ditemukan tanda-tanda kelainan pada saluran empedu ekstrahepatik, baik berupa batu atau sumbatan. Sensitivitas dan spesifitas USG untuk batu empedu dengan diameter >2mm lebih dari 95%, sedangkan untuk kolesistitis USG sensitivitasnya 90-95% dan spesifitasnya 78-80%.¹² Jadi kemungkinan penyebab sumbatan pada pasien ini adalah bukan batu, walaupun batu, mungkin berupa mikrolitiasis. Leptospirosis dapat menyebabkan kolesistitis akalkulus, walaupun jarang ditemukan.^{3,5} Dari hasil USG dapat pula dipikirkan bahwa kemungkinan sumbatannya adalah intrahepatik karena tidak ditemukan pelebaran saluran bilier ekstrahepatik. Hal tersebut sesuai dengan patologi hati pada infeksi leptospirosis yaitu ditemukan kolestasis intrahepatik.³

Pada pasien ini disarankan untuk menjalani pemeriksaan CT scan abdomen karena sensitivitas dan spesifitas untuk diagnosis kolesistitis lebih dari 95%.¹² Diharapkan dapat dilihat kelainan minimal di saluran bilier yang tidak tampak pada pemeriksaan USG. Meskipun demikian jika terdapat nyeri perut kanan atas disertai demam, leukositosis, dan kandung empedu normal, maka sesuai dengan panduan ACR, yang dianjurkan adalah koleskintigrafi (*appropriateness rating* 8 dibandingkan CT scan 6).¹¹ Pada pasien ini pemeriksaan tersebut tidak dilakukan karena keterbatasan dana.

Pada pasien ini juga dilakukan pemeriksaan IgM leptospira dan didapatkan hasil positif. Hal tersebut menunjukkan bahwa pasien kemungkinan besar pernah atau sedang mengalami infeksi leptospirosis, mengingat bahwa spesifitas maupun sensitivitas pemeriksaan serologi untuk infeksi

leptospirosis cukup tinggi.¹³ Bajani et al¹³ melaporkan sensitivitasnya 79%-93,2% dan spesifitasnya 89,6%-98,8%, tergantung metode pemeriksaan yang digunakan. Diagnosis pasti leptospirosis seharusnya berdasarkan isolasi organisme dari pasien atau serokonversi atau peningkatan titer antibodi pada tes mikroaglutinasi (MAT). Untuk diagnosis presumtif, titer antibodi $\geq 1:100$ pada MAT atau hasil positif pada *slide* makroskopik tes aglutinasi disertai dengan gambaran klinis yang sesuai.² Diagnosis pasti juga dapat ditegakkan berdasarkan hasil serologi positif,¹⁰ namun Speelman² menyatakan bahwa hasil tes serologi tidak dapat digunakan sebagai dasar memulai terapi. Pada pasien ini temuan serologi positif semakin memperkuat dugaan ke leptospirosis, apalagi ditunjang dengan klinis yang sesuai.

Pengobatan awal pasien ini berupa istirahat total, analgesik dan antibiotik yang sesuai dengan diagnosis kerja yaitu kolesistitis akut.⁶ Pemberian antibiotik pada fase awal sangat penting untuk mencegah komplikasi peritonitis, kolangitis dan septikemia.⁶ Golongan ampicilin, sefalosporin dan metronidazol cukup memadai untuk mematikan kuman yang umum terdapat dalam kolesistitis akut.⁶ Awalnya hanya diberikan sefalosporin berupa cefotaksim namun karena tidak ada perbaikan klinis maka ditambahkan pemberian metronidazol. Jika pasien ini benar mengalami leptospirosis maka sebenarnya pilihan antibiotiknya berupa penisillin G, amoksisilin, ampicilin, atau eritromisin intravena.²

Pada pasien ini diagnosis leptospirosis perlu dipastikan dengan melakukan isolasi organisme, walaupun akan sulit memberikan hasil positif mengingat pasien sudah diberikan antibiotik selama beberapa hari. Keadaan tersebut dapat diatasi dengan pemeriksaan serologi ulang untuk menilai kenaikan titer.² Dengan tegaknya diagnosis leptospirosis maka diharapkan dapat dinilai efektivitas sefotaksim, sayangnya pada perawatan hari ke-10 pasien pulang paksa karena keterbatasan dana. Walaupun sudah memakai kartu GAKIN, masih terdapat biaya lain yang berhubungan baik langsung maupun tak langsung dengan dirawatnya pasien yang harus ditanggung pasien dan keluarganya.

Kesimpulan

Penentuan penyebab kolestasis memerlukan perhatian khusus. Selain berdasarkan riwayat penyakit dan pemeriksaan fisik, jika perlu dapat ditambah pemeriksaan penunjang lain. Tes

serologi leptospira dapat membantu sehingga perlu dipertimbangkan pada kasus kolestasis dengan risiko tinggi infeksi leptospira untuk menghindari terlewatnya diagnosis leptospirosis.

Daftar Pustaka

1. Sulaiman A. Pendekatan klinis pada pasien ikterus. Dalam: Sudoyo AW, Setiyohadi B, Alwi I, Simadibrata M, Setiati S, editors. Buku ajar ilmu penyakit dalam. Jilid I. Edisi keempat. Jakarta: Pusat Penerbitan Departemen Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia; 2006.h.422-5.
2. Speelman. Leptospirosis. Dalam: Braunwald E, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, editors P. Harrison's principles of internal medicine. 5th Edition. New York: McGraw Hill; 2001.h.1055-58.
3. Levett PN. Leptospirosis. Clinical microbiology reviews. 2001;2(14):296-326.
4. Johnson CD. Upper abdominal pain: gall bladder. BMJ. 2001;323:1170-3.
5. Greenberger NJ, Paumgartner G. Diseases of the gallbladder and bile ducts. Dalam: Braunwald E, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, editors P. Harrison's principles of internal medicine. 5th edition. New York: McGraw Hill; 2001.h.1776-87.
6. Pridady. Kolesistitis. Dalam: Sudoyo AW, Setiyohadi B, Alwi I, Simadibrata M, Setiati S, editors. Buku ajar ilmu penyakit dalam. Jilid I. Edisi Keempat. Jakarta: Pusat Penerbitan Departemen Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia. 2006.h. 479-80.
7. Pratt DS, Kaplan MM. Evaluation of liver function. Dalam: Braunwald E, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, editors P. harrison's principles of internal medicine. 5th edition. New York: McGraw Hill; 2001.h.1711-5.
8. Rosh AJ. Cholangitis. Dalam: eMedicine specialties, emergency medicine, gastrointestinal. Diunduh dari: URL: <http://http://www.emedicine.com/emerg/topic96.htm>. Diakses tanggal 20 September 2006.
9. Speelman. Leptospirosis. Dalam: Braunwald E, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, editors P. Harrison's principles of internal medicine. 5th edition. New York: McGraw Hill; 2001.h.1055-8.
10. Zein U. Leptospirosis. Dalam: Sudoyo AW, Setiyohadi B, Alwi I, Simadibrata M, Setiati S, editors. Buku ajar ilmu penyakit dalam. Jilid I. Edisi Keempat. Jakarta: Pusat Penerbitan Departemen Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia. 2006.h.1845-8.
11. Bree RL, Foley WD, Gay SB, Glick SN, Heiken JP, Huprich JE, et al. Expert panel on gastrointestinal imaging. Evaluation of patients with acute right upper quadrant pain. [online publication]. Reston (VA): American College of Radiology (ACR); 2005. [16 references]
12. Gladden D. Cholecystitis. eMedicine specialties, gastroenterology. Diunduh dari URL: <http://http://www.emedicine.com/MED/topic346.htm>. Diakses tanggal 20 September 2006.
13. Bajani MD, Ashford DA, Bragg SL, Woods CW, Aye T, Spiegel RA, et al. Evaluation of four commercially available rapid serologic tests for diagnosis of leptospirosis. J Clin Microbiol. 2003.h.41(2):803-9.